

VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

HUBERT, Bernhard
HUBER & SCHÜSSLER
Patentanwälte
Truderinger Strasse 246
81825 München
ALLEMAGNE

EINGEGANGEN

3 0. MRZ. 2000

Ertel.

PCT

SCHRIFTLICHER BESCHEID
(Regel 66 PCT)

29.6. 100664 ✓

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

29.03.2000

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

K 2675

ANTWORT FÄLLIG innerhalb von 3 Monat(en)
ab obigem Absendedatum

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE99/01350

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
05/05/1999

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
05/05/1998

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK

C07K16/00

Anmelder

DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG ...et al

1. Dieser Bescheid ist der erste schriftliche Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde
2. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheides
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

3. Der Anmelder wird aufgefordert, zu diesem Bescheid Stellung zu nehmen

Wann? Siehe oben genannte Frist. Der Anmelder kann vor Ablauf dieser Frist bei der Behörde eine Verlängerung beantragen, siehe Regel 66.2 d).

Wie? Durch Einreichung einer schriftlichen Stellungnahme und gegebenenfalls von Änderungen nach Regel 66.3. Zu Form und Sprache der Änderungen, siehe Regeln 66.8 und 66.9.

Dazu: Hinsichtlich einer zusätzlichen Möglichkeit zur Einreichung von Änderungen, siehe Regel 66.4. Hinsichtlich der Verpflichtung des Prüfers, Änderungen und/oder Gegenvorstellungen zu berücksichtigen, siehe Regel 66.4 bis. Hinsichtlich einer formlosen Erörterung mit dem Prüfer, siehe Regel 66.6.

Wird keine Stellungnahme eingereicht, so wird der internationale vorläufige Prüfungsbericht auf der Grundlage dieses Bescheides erstellt.

4. Der Tag, an dem der internationale vorläufige Prüfungsbericht gemäß Regel 69.2 spätestens erstellt sein muß, ist der: 05/09/2000.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragte Behörde:



Europäisches Patentamt
D-80299 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter / Prüfer

Mennessier, T

Formalsachbearbeiter (einschl. Fristverlängerung)
Digiusto, M
Tel. +49 89 2399 8162



I. Grundlage des Bescheids

1. Dieser Bescheid wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Bescheids als "ursprünglich eingereicht".*):

Beschreibung, Seiten:

1-15 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-22 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/10-10/10 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

3. Dieser Bescheid ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

siehe Beiblatt

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden und werden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
- ☒ Ansprüche Nr. 6-9,21,22.

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 21 und 22 (für die gewerbliche Anwendbarkeit) beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

siehe Beiblatt

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☒ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 6-9 sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ansprüche	1,2,4,5,10-14,21,22 (Nein)
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ansprüche	1-5,10-14,21-22 (Nein)
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

1). Zitierte Dokumente

Es wird auf die in dem internationalen Recherchenbericht zitierten, folgenden Dokumente verwiesen:

- o D1: *Journal of Immunology*, 152(11), (1994) 5368-74 (D1)
- o D2: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(15), (1995), 7021-5 (D2)
- o D3: *Journal of Immunology*, 154(9), (1995), 4576-82 (D3)
- o D4: *Molecular Immunology*, 32(17-18), (1995), 1405-12 (D4)
- o D5: *Journal of Molecular Biology*, 293(1), (1999), 41-56 (D5)

Dokument D5 ist ein Schriftstück, dessen Veröffentlichungsdatum nach dem Anmeldetag der Anmeldung liegt. Darin werden die bivalenten bzw. tetravalenten Fv-Antikörper-Konstrukte der Erfindung beschrieben. Beide Erfinder sind in D5 genannt. Deswegen kann dieses T-klassifizierte Dokument für ein besseres Verständnis der Erfindung nützlich sein.

2). Zur Sektion I

- a) Es wurde unmöglich für die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde zu prüfen, ob das mit dem Schreiben vom 05.1.1999 eingereichte Protokollsequenz nicht über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.
- b) Daher wurde der Prüfung das Protokollsequenz in der ursprünglich eingereichten Fassung zugrunde gelegt.

3). Zur Sektion III:

- a) Im Hinblick auf Dokument D5 (siehe Seite 42, rechte Spalte) wird kein Peptidlinker mit der Formel $(G_4S)_4$, sondern ein Peptidlinker mit 7 zusätzlichen Aminosäuren benutzt. Folglich ist der Gegenstand des Anspruchs 6 durch die Beschreibung nicht gestützt.

- b) Der Gegenstand der Ansprüche 7-9 ist nicht auf die tetravalenten Fv-Antikörper-Konstrukte der Erfindung gerichtet (siehe Punkt 5 "zur Sektion VIII).
- c) Die Ansprüche 21 und 22 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

4). **Zur Sektion V:**

a) **Neuheit** (Artikel 33(2) PCT)

Dokumente D1 bis D4* beschreiben (i) bispezifische Fv-Antikörper-Konstrukte mit 4-variablen Domänen, die mit Peptidlinkern verbunden sind, (ii) für solche Konstrukte kodierende Expressionsplasmide, und (iii) Verfahren zur Herstellung solcher Konstrukte, wobei für die Peptidlinker kodierende DNAs mit für die vier variablen Domänen eines FV-Antikörper-Konstruktes kodierenden DNAs derart ligiert werden, daß die Peptidlinker die variablen Domänen miteinander verbinden, und das erhaltene DNA-Molekül in einem Expressionsplasmid exprimiert wird.

- * D1: siehe Seiten 5369-5370
- * D2: siehe Seiten 7021-7022
- * D3: siehe Seiten 4577-4578
- * D4: siehe Seiten 1406-1408

Die Peptidlinker weisen auf:

- 14 und 25 Aminosäuren in D1 (siehe Figur 1, Seite 5370),
- 5 und 15 Aminosäuren [Gly₄-Ser₁ und (Gly₄-Ser₁)₃] in D2 (siehe Figur 1, Seite 7022),
- 14 und 15 Aminosäuren in D3 [(Gly₄-Ser₁)₃] (siehe Figur 1, Seite 4578), und
- 15 Aminosäuren in D4 [(Gly₄-Ser₁)₃] (siehe Figur 1, Seite 1407)

Folglich kann der Gegenstand der Ansprüche 1, 2, 4, 5, 10-14 nicht als neu angesehen werden.

Im Gegensatz dazu, kann der Gegenstand der Ansprüche 3, 15-20, 21 und 22 als neu angesehen werden.

b) Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

- (i) Fv-Antikörper-Konstrukte mit einem Peptidlinker, der 5 Aminosäuren aufweist, werden in Dokument D2 beschrieben. In der Beschreibung gibt es keine Hinweise, daß ein solcher Peptidlinker und ein wie in Anspruch 3 erwähnter Peptidlinker mit 2 Aminosäuren verschiedene technische Effekte haben sollten. Folglich kann der Gegenstand des Anspruchs 3 nicht als erfinderisch angesehen werden.
- (ii) Die Expressionsplasmide der Ansprüche 15-20 kodieren für bivalente Fv-Antikörper-Konstrukte mit 4 variablen Domänen, die zwei Peptidlinker "GG" und einen Peptidlinker, der entweder 12 ("GGPGS" + 7 zusätzliche Aminosäuren) oder 27 ($(G_4S_1)_4$ + 7 zusätzliche Aminosäuren) aufweist (siehe Dokument D5, Seite 42, rechte Spalte). Da zwei solcher Konstrukte (mit einer solchen Kombination von Peptidlinkern) sich zusammenfalten können, um stabile tetravalente Fv-Antikörper-Konstrukte mit 8 variablen Domänen zu gestalten, könnten diese bivalente Konstrukte als erfinderisch angesehen werden. Folglich kann auch der Gegenstand der Ansprüche 15-20 als erfinderisch angesehen werden.
- (iii) In jedem der Dokumente D1, D2, D3 und D4 sind die Fv-Antikörper-Konstrukte als für tumorale Zellen toxisch eingeschätzt. Folglich kann der Gegenstand der Ansprüche 21 und 22 nicht als erfinderisch angesehen werden.

c) Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)

- (i) Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1-20 scheint gewerblich anwendbar zu sein.
- (ii) Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 21 und 22 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

5). Zur Sektion VIII:

a) Die Beschreibung scheint folgende Fehler zu enthalten:

- o Die vollständigen Nukleotid- und Proteinsequenzen der tetravalenten Fv-Antikörper-Konstrukte sind in Figur 6 nicht angegeben (siehe Ziele 20 und 21 der Seite 9).
- o Die Nukleotid- und Proteinsequenzen des tetravalenten Fv-Antikörper-Konstruktes sind in Figur 7 nicht gezeigt (siehe letzten Satz des Beispiels 2 auf der Seite 10).

Eine Nukleotid- und Proteinsequenz wird nur für Fv-Antikörper Konstrukte mit vier variablen Domänen konstruiert (vgl. Fig 1). Kein Gen, das für ein tetravalentes Fv-Antikörper-Konstrukt kodiert, wird beschrieben.

Fv-Antikörper-Konstrukte mit 8 variablen Domänen, d. h. tetravalente Konstrukte, die auch in der Anmeldung beschrieben werden, sind Dimere,

die aus zwei Fv-Antikörper Konstrukten mit 4 variablen Domänen bestehen. Ein solches Fv-Antikörper-Konstrukt mit 8 variablen Domänen entsteht, wenn zwei unabhängige (damit ist gemeint, daß diese Konstrukte mit keinem Peptidlinker verbunden sind) einzelkettige Fv-Antikörper-Konstrukte mit 4 variablen Domänen zusammenfallen (siehe auch D5, Seiten 43 und 44).

Kein Fv-Antikörper-Konstrukt mit 12 bzw. 16 oder mehr variablen Domänen ist in der Anmeldung beschrieben. Zusätzlich ist in der Beschreibung nicht erklärt, wie ein solches Fv-Antikörper-Konstrukt hergestellt werden könnte.

Mit dem Wort "Multivalentes" umfaßt der beanspruchte Gegenstand Konstrukte, die mehr als 4 oder 8 variable Domänen enthalten. Folglich verstossen Ansprüche 1-14, 21 und 22 gegen die Erfordernisse des Artikels 6 PCT. In diesem Zusammenhang sollten Ansprüche 1-6 so eingeschränkt werden, daß sie auf ausschließlich Fv-Antikörper-Konstrukte mit 4 variablen Domänen gerichtet sind.

- b) Obwohl in den Ansprüchen drei Peptidlinker **1, 2 und 3** erwähnt werden, werden in den Figuren 3, 4, 5, 6, 9 und 10 Fv-Antikörper-Konstrukte mit 4 variablen Domänen, die zwei Peptidlinker 1 und einen mittleren Peptidenlinker **2 oder 3** enthalten, erwähnt. Auch wegen dieses Widerspruchs zwischen der Beschreibung und den Ansprüchen verstossen Ansprüche 1-14 sowie Ansprüche 21 und 22 gegen die Erfordernisse des Artikels 6 PCT. In diesem Zusammenhang scheint es, daß die Peptidlinker sollten nicht nur mittels Ziffern charakterisiert werden sollten.